



## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.А. Григоренко<sup>1</sup>, С. Кибира<sup>2</sup>, О.О. Руммо<sup>3</sup>, Н.П. Митьковская<sup>1</sup>

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь<sup>1</sup>

E-mail: alegri@tut.by

Акитский Университет, Акита, Япония<sup>2</sup>

Государственное учреждение «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Беларусь<sup>3</sup>

УДК 616.127-089:616.36-089.843

**Ключевые слова:** хронические терминальные заболевания печени, трансплантация печени, факторы риска коронарного атеросклероза, цирротическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ.** Е.А. Григоренко, С. Кибира, О.О. Руммо, Н.П. Митьковская. Ремоделирование миокарда и трансплантация печени: результаты проспективного одноцентрового исследования. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018, Т. 2. № 2. С. 335–346.

**Цель исследования.** Определить структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени (ХТЗП), нуждающихся в трансплантации, и их динамику у реципиентов трансплантатов печени в послеоперационном периоде.

**Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, в которое были включены 250 пациентов, нуждающихся в трансплантации печени. Период наблюдения за пациентами с ХТЗП составил 5,4±3,29 года. Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии в М-, В-модальном и цветном доплеровском режимах с использованием спектрального тканевого доплера на аппарате «Vivid-7» производства General Electrics (США) по стандартной методике.

**Результаты.** У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с исходными результатами обследования на этапе их включения в лист ожидания отмечалось увеличение размеров левых камер сердца и индекса массы миокарда левого желудочка (111,4±4,54 г/м<sup>2</sup> и 128,9±32,04 г/м<sup>2</sup> соответственно, p<0,05), уменьшение диаметра нижней полой вены (24,3±3,17 мм и 17,2±3,46 мм соответственно, p<0,05) и объема правого предсердия (62,3±11,76 мл/м<sup>2</sup> и 26,4±4,23 мл/м<sup>2</sup> соответственно, p<0,01). Применение метода 2D-Speckle Tracking Imaging позволило выявить у реципиентов трансплантатов печени достоверное снижение глобальной систолической продольной деформации правого желудочка по сравнению с пациентами общей популяции с метаболическим синдромом (-17,6±1,48 % и -23,4±1,07 % соответственно, p<0,01) и хронической ишемической болезнью сердца (-16,4±1,61 % и -22,1±1,54 % соответственно, p<0,01). Доля реципиентов трансплантатов печени, у которых была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, оказалась выше в исследуемой субкогорте, чем в общей популяции (70,7 % и 57,5 % соответственно, p<0,05). Среди реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с метаболическим синдромом (22,1 % и 45,0 % соответственно, p<0,01) и хронической ишемической болезнью сердца (19,5 % и 40,0 % соответственно, p<0,01) была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют об обратном развитии проявлений цирротической кардиомиопатии и появлении признаков ремоделирования левого желудочка после ортотопической трансплантации печени. Доля реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца, у которых была выявлена диастолическая дисфункция левого желудочка, оказалась выше в исследуемой субкогорте, чем в общей популяции (70,7 % и 57,5 % соответственно, p<0,05). У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции в структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: эксцентрическая гипертрофия (p<0,01), концентрическое ремоделирование (p<0,01) и дилатационная гипертрофия левого желудочка (p<0,01).

### Введение

Факторы кардиоваскулярного риска у реципиентов трансплантатов печени могут быть разделены на три основные группы: традиционные, связанные с печеночной

недостаточностью, обусловленные трансплантацией и иммуносупрессивной терапией. Возрастного лимита для реципиентов трансплантатов печени не существует, но пациенты старше 65 лет нуждаются в



многопрофильной оценке для исключения сопутствующих заболеваний, которые в свою очередь могут стать препятствием для проведения органозамещающей операции. На текущий момент ортотопическая трансплантация печени (ОТП) успешно выполняется лицам старше 65 лет, имеющим высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [1]. Тенденция к увеличению возраста кандидатов на трансплантацию печени связана как с демографическими изменениями, т. е. старением общества, так и с изменением эпидемиологии поражения печени.

На сегодняшний день известно, что помимо системных нарушений микроциркуляции, цирроз печени (ЦП) ассоциируется с многочисленными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Характер и выраженность этих изменений не зависят от этиологии ЦП. Кардиоваскулярные осложнения при ЦП и портальной гипертензии являются частью полиорганного синдрома.

Тип сердечной дисфункции, который характеризуется угнетением сократительной реактивности на стресс и/или изменениями диастолической релаксации с типичными электрофизиологическими проявлениями без какой-либо другой кардиальной патологии у пациентов с ЦП, принято обозначать как цирротическая кардиомиопатия (Монреаль, 2005) [2, 3].

Пациенты с цирротической кардиомиопатией (ЦКМ) составляют группу высокого периоперационного риска при трансплантации печени. ЦКМ является причиной смерти в 7–15 % общей летальности при выполнении ОТП. Показано, что левожелудочковая недостаточность приводит к высокой интраоперационной летальности и в большинстве случаев является противопоказанием к выполнению трансплантации печени [4–6].

Среди пациентов с циррозом печени распространенность ЦКМ не изучена. Отсутствие этих данных свидетельствует о недостаточной осведомленности практикующих врачей об изменениях сердечно-сосудистой системы при циррозе печени, кроме того, нет четких критериев диагностики данной патологии. Выраженный полиморфизм кардиодепрессивных эффектов при ЦП, к сожалению, не позволяет выявить ведущий патогенетический механизм развития ЦКМ, что требует уточнения и продолжения исследований в этом направлении.

Клинические проявления ЦКМ условно разделены на следующие категории: систолическая дисфункция миокарда; диастолическая дисфункция миокарда; электрофизиологические изменения; структурно-морфологические изменения; биохимические сдвиги.

Наиболее изученным фактором, способным проявить имеющееся нарушение сократительного ответа миокарда на физиологический стресс при ЦП, является физическая нагрузка. В последние годы были проведены исследования, в ходе которых выявлено нарушение адекватного ответа сердечно-сосудистой системы при циррозе печени на различные физиологические и фармакологические стимулы [7].

Другим важным проявлением ЦКМ является диастолическая дисфункция миокарда, в той или иной степени имеющаяся почти у всех пациентов с циррозом.

Кроме того, у пациентов с напряженным асцитом степень диастолической дисфункции выше, чем у пациентов без него [8, 9]. Это объясняется тем, что асцит может привести к давлению на диафрагму и повышению внутригрудного давления, препятствуя диастолическому расслаблению миокарда.

У большинства пациентов с ЦП обнаруживаются структурные или гистологические изменения в сердце [10–12]. При эхокардиографическом исследовании выявляется гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) с утолщением межжелудочковой перегородки, которая развивается вследствие гемодинамической перегрузки и активации нейроэндокринной системы. В то же время размеры правого желудочка могут быть увеличены, уменьшены или не изменены [13].

При ЦКМ наблюдаются и серьезные гистологические изменения: субэндокардиальный и миокардиальный отек, сегментарный фиброз, гипертрофия миокарда, экссудация, вакуолизация ядер и пигментация. Аутопсия сердечной ткани у пациентов с ЦП выявила гистологические изменения в 32 % случаев [14, 15].

Специфическое лечение ЦКМ в настоящее время не разработано. Проведение трансплантации печени доказало свою способность редуцировать систолическую и диастолическую дисфункции миокарда, удлинение интервала QT, вследствие чего данный метод лечения осложнений при ЦП считается эффективным. Однако, всегда существует риск резкого ухудшения течения ЦКМ, ее перехода из скрытого течения в стадию выраженных клинических проявлений сердечной недостаточности после проведения трансплантации печени [16, 17].

Несмотря на то, что цирротическая кардиомиопатия часто регрессирует после трансплантации печени, дисфункция миокарда может привести к развитию кардиоваскулярных осложнений во время трансплантации и в раннем послеоперационном периоде.

Наличие у пациента цирротической кардиомиопатии влияет на исходы трансплантации печени, увеличивая летальность в результате сердечно-сосудистых осложнений, поэтому своевременная диагностика дисфункции миокарда важна на этапе обследования кандидата на трансплантацию печени. Резкое увеличение преднагрузки при реперфузии печени является гемодинамическим стрессом. В условиях предшествующей кардиомиопатии, легочной гипертензии и низкого среднего артериального давления увеличение преднагрузки может вызвать развитие реперфузионного синдрома и привести к сердечно-сосудистым осложнениям в интраоперационном и раннем послеоперационном периодах, в том числе к остановке сердечной деятельности (47,9 % смертей от сердечно-сосудистых осложнений), инсульту (12,5 %), острой сердечной недостаточности (12,3 %) [5, 6].

На многочисленных экспериментальных моделях были изучены механизмы развития вазодилатации и нарушения сократимости кардиомиоцитов при циррозе печени. Развитию вазодилатации способствуют гиперпродукция оксида азота и эндоканнабиноидов, а также активация внутриклеточных путей



проведения сигнала через каннабиноидные рецепторы [15]. Различные патофизиологические и биохимические изменения нарушают систолическую функцию миокарда, влияя на контроль частоты сердечного ритма, сократимость кардиомиоцитов, проводимость и реполяризацию миокарда. В числе данных механизмов – снижение чувствительности  $\beta$ -адренергических рецепторов, снижение содержания G-белков, активация каннабиноидных рецепторов-1, увеличение ингибирующих эффектов гемоксигеназы, оксида углерода, оксида азота, фактора некроза опухоли- $\alpha$  [18].

Отличительной особенностью цирротической кардиомиопатии является нарушение систолической функции миокарда, несмотря на нормальную фракцию выброса и увеличение сердечного выброса в единицу времени, что проявляется в ответ на физическую нагрузку, фармакологическое воздействие или изменение объема циркулирующей крови и преднагрузки. В отсутствие цирротической кардиомиопатии увеличение нагрузки вызывает пропорциональное увеличение сердечного выброса. У пациентов с циррозом печени, особенно в случае его декомпенсации, не происходит повышения сердечного выброса при проведении нагрузочных проб [12].

Наряду с систолической дисфункцией для цирротической кардиомиопатии характерно развитие диастолической дисфункции. Установлено, что тяжесть диастолической дисфункции коррелирует с классом цирроза печени по шкале Чайльда-Пью и показателем шкалы оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени MELD, а также с частотой развития гепаторенального синдрома. Соответственно, выживаемость пациентов, имеющих диастолическую дисфункцию, ниже, чем других пациентов с циррозом печени [9]. Однако через 6–12 месяцев после ортотопической трансплантации печени нормальная диастолическая функция миокарда и систолический ответ на стресс восстанавливаются самостоятельно [5, 19].

После трансплантации печени цирротическая кардиомиопатия и гипердинамический синдром, как правило, регрессируют, но в клинической практике нормализация гемодинамики происходит не всегда. Одни авторы сообщают о сохранении повышенного сердечного выброса до двух лет после ортотопической трансплантации печени, другие отмечают немедленное исчезновение гипердинамического синдрома, а также диастолической дисфункции [19]. M. Soresi и соавт. установили: изменения гемодинамики в системе воротной вены, возникающие при циррозе печени и приводящие к нарушению работы сердечно-сосудистой системы в целом, постепенно регрессируют в течение 12 месяцев после трансплантации [20]. M. Torregrosa и соавт. показали, что в течение 6–12 месяцев после трансплантации происходит уменьшение гипертрофии миокарда, регресс диастолической дисфункции, нормализация систолического ответа на нагрузку [19].

Динамические трудности наблюдения за данной категорией пациентов в листе ожидания обусловлены тем, что до выполнения трансплантации печени цирротическая кардиомиопатия может не проявляться клинически, однако при изменении гемодинамики во

время проведения операции возможно развитие острой декомпенсированной сердечной недостаточности. За время длительно существующей артериальной вазодилатации и децентрализации кровотока сердечно-сосудистая система адаптируется к сниженной преднагрузке. Еще больше преднагрузка снижается интраоперационно, затем увеличивается очень резко на этапе реперфузии трансплантата печени. Данный гемодинамический стресс может привести к нарушениям ритма, острой сердечной недостаточности, инфаркту миокарда, особенно при наличии исходного высокого давления заклинивания легочных капилляров и/или низкого среднего артериального давления. Во время трансплантации печени для предотвращения сердечно-сосудистых осложнений чрезвычайно важно проведение адекватного анестезиологического пособия, контроля баланса жидкости, мониторинга волемии [21].

Развитие реперфузионного синдрома во время проведения трансплантации печени связано с увеличением частоты периоперационных осложнений, нарушением функции почек и снижением выживаемости реципиентов. Реперфузионный синдром характеризуется уменьшением среднего артериального давления на 30 % как минимум на 1 минуту в течение 5 минут после реперфузии. При этом наблюдается снижение частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, периферического сосудистого сопротивления, повышение давления заклинивания легочных капилляров, давления в легочной артерии и центрального венозного давления [5, 22, 23]. Механизм, лежащий в основе этого состояния, многокомпонентный и комплексный, включает в себя ацидоз, гиперкалиемию, гипотермию, гипокальциемию. При пережатии нижней полой вены в агепатическую фазу в тканях конечностей и брюшной полости накапливаются продукты ишемии (лактат, гидроксидионы, углекислый газ). В момент реперфузии эти молекулы поступают в системный кровоток, вызывая ацидоз. Попадание значительного количества холодного перфузата, имеющего низкий pH, в брюшную полость и кровоток, резко понижает температуру и усугубляет имеющийся метаболический ацидоз. Кроме того, перфузат содержит большое количество ионов калия, то есть приводит к гиперкалиемии, которая вызывает брадикардию и остановку сердечной деятельности. Нарушение функции почек, предшествующее или развивающееся интраоперационно, усугубляет ацидоз и гиперкалиемию. Высвобождение провоспалительных цитокинов из ишемизированных клеток трансплантата при реперфузии способствует развитию гипотензии. Таким образом, тяжелая брадикардия, артериальная гипотензия, снижение сердечного выброса увеличивают риск развития остановки эффективного кровообращения. Частота остановки сердца при реперфузии варьирует от 1 до 5,5 % [4, 24, 25].

Снижение периферического сосудистого сопротивления, проявляющееся артериальной гипотензией, также может характеризоваться вазоплегией, т. е. отсутствием ответа сосудов на катехоламины. К проявлениям реперфузионного синдрома относят патологическое





снижение сердечного выброса при повышении давления заклинивания легочных капилляров, что может наблюдаться у 22 % пациентов [23, 24]. Как показали в своем исследовании Z.D. Xu и соавт., независимым фактором риска реперфузионного синдрома является один из компонентов синдрома цирротической кардиомиопатии – диастолическая дисфункция [25].

До недавнего времени основной причиной смерти реципиентов трансплантатов печени в раннем послеоперационном периоде (до 30-го послеоперационного дня) считались инфекционные осложнения. В 2014 году были опубликованы результаты исследования причин смерти на основании анализа данных о 54 697 трансплантациях печени. Оказалось, что несмотря на исключение противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы при обследовании пациентов с циррозом печени во время постановки в лист ожидания (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости, алкогольная кардиомиопатия), сердечно-сосудистые осложнения в 40,2 % случаев стали причиной смерти до 30-го послеоперационного дня. Затем следовали инфекции (27,9 %) и дисфункция трансплантата (12,2 %). Авторы объясняют такую высокую долю сердечно-сосудистой смертности увеличением возраста пациентов в листе ожидания, увеличением количества реципиентов с декомпенсацией цирроза печени и высоким показателем MELD. Факторами риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний до 30-го послеоперационного дня были возраст реципиента, высокий балл по шкале MELD, факт госпитализации накануне проведения трансплантации печени, пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии, необходимость искусственной вентиляции легких до операции. Кроме того, в группе умерших реципиентов были больше индекс массы тела донора и время холодовой ишемии. Мультифакторный анализ показал значимую связь между сердечно-сосудистой смертностью после трансплантации и высоким MELD, а также фактом развития острой почечной недостаточности [26, 27].

Сердечная недостаточность после трансплантации печени может развиваться с частотой до 10 % случаев. Чаще (7 %) диагностируют систолическую (фракция выброса <50 %) сердечную недостаточность, чем диастолическую или сочетанную. На данный момент нет общепринятого метода обследования для определения риска развития данных осложнений. Обнаружена связь между диастолической дисфункцией миокарда в дооперационном периоде, уровнем мозгового натрийуретического пептида и частотой развития сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде [28, 29].

Таким образом, кардиоваскулярная дисфункция в целом является результатом сочетанных нейрогуморальных и гемодинамических нарушений при ЦП. В этой связи ЦКМ рассматривается как составная часть мультиорганного синдрома, который влияет на выживаемость и качество жизни пациентов. Остается много не до конца понятных звеньев развития ЦКМ, а значит, далека от совершенства схема лечения данной категории пациентов. Все это диктует необходимость

продолжения исследований, направленных на понимание комплексных механизмов, лежащих в основе кардиоваскулярных нарушений при патологии печени, и структурно-функциональных изменений сердца у пациентов с ЦКМ после проведенной трансплантации печени.

**Цель исследования** – определить структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, нуждающихся в трансплантации, и их динамику у реципиентов трансплантатов печени в послеоперационном периоде.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое проспективное когортное исследование, частью которого являлась оценка динамики структурно-функциональных показателей сердца у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени и реципиентов трансплантатов донорского органа. В соответствии с разработанным дизайном исследования из реципиентов трансплантатов печени была сформирована исследуемая субкогорта пациентов (n=150). Возможность участия в исследовании была предоставлена пациентам с хроническими терминальными заболеваниями печени, подписавшим информированное согласие при положительном решении вопроса о включении их в лист ожидания и соответствовавшим критериям включения, разработанным на основании цели и задач исследования. Контрольная субкогорта была сформирована из пациентов с листа ожидания, не получивших печеночный трансплантат за период наблюдения (n=100).

Набор пациентов в исследуемую и контрольную субкогорты проводился на основании следующих критериев включения: подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании; наличие необратимого заболевания печени с неблагоприятным прогнозом для жизни; наличие хронического заболевания печени, значительно снижающего качество жизни и трудоспособность пациента; прогрессирующее заболевание печени с ожидаемой продолжительностью жизни меньшей, чем в случае трансплантации печени.

Критерии невключения в исследование: наличие у пациента с хроническим заболеванием печени относительных или абсолютных противопоказаний для трансплантации, изложенных в клиническом протоколе трансплантации печени, утвержденном приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.01.2010 № 6 (приложение 6) с учетом изменений, внесенных приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2012 №1540; ишемическое повреждение донорской печени в процессе забора и консервации; наличие ишемической болезни сердца на этапе включения пациента в лист ожидания; выявление стенозирующего атеросклероза в других сосудистых бассейнах помимо коронарного; наличие сахарного диабета 1-го или 2-го типа.

Критерии исключения из исследования: развитие острого или хронического отторжения, потребовавшее изменения базисной иммуносупрессивной терапии,



отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, смерть пациента от причины, не являющейся основным и/или дополнительным исходом исследования.

Период наблюдения за пациентами с ХТЗП составил  $5,4 \pm 3,29$  года. Обследование пациентов, включавшее опрос, уточнение анамнеза, клинический осмотр, выполнение лабораторно-инструментальных исследований проводилось при постановке в лист ожидания (визит 0: день 0  $\pm 7$  дней), на этапе выполнения ортотопической трансплантации печени (визит 1: день 1  $\pm 1$  день), в конце раннего послеоперационного периода (визит 2: день 30  $\pm 10$  дней), в отдаленном послеоперационном периоде через 1 год (визит 3: день 365  $\pm 30$  дней) и через 5 лет (визит 4: 5 лет  $\pm 30$  дней) после проведенной ортотопической трансплантации печени.

Сформированы две группы сравнения из пациентов, сопоставимых с реципиентами трансплантатов печени по возрасту, половому составу и традиционным факторам кардиоваскулярного риска, имеющих метаболический синдром (группа сравнения I), хроническую ишемическую болезнь сердца (ИБС) и метаболический синдром (МС, группа сравнения II).

Средний возраст реципиентов трансплантатов печени составил  $41,8 \pm 7,29$  года, в подгруппе реципиентов с ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом –  $46,95 \pm 3,12$  года. Возрастной состав был следующим: 20–29 лет – 4,4 % (n=11), 30–39 лет – 19,2 % (n=48), 40–49 лет – 43,2 % (n=108), 50–59 лет – 28,4 % (n=71), 60 и более лет – 4,8 % (n=12).

Группа сравнения I имела следующий возрастной состав: 20–29 лет – 5 %, 30–39 лет – 20 %, 40–49 лет – 40 %, 50–59 лет – 30 %, 60 и более лет – 5 %. Возрастной состав группы сравнения II: 30–39 лет – 5 %, 40–49 лет – 15 %, 50–59 лет – 65 %, 60 и более лет – 15 %.

Все обследуемые реципиенты трансплантатов органов на момент включения в исследование не имели ишемической болезни сердца. Среди факторов риска развития ИБС, в исследуемой когорте, встречались: курение – у 9,6 %; семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин ранее 65 лет, у мужчин ранее 55 лет) – у 40,4 %; абдоминальное ожирение (окружность талии  $\geq 80$  см у женщин,  $\geq 94$  см у мужчин) у 64,7 %. Артериальная гипертензия в анамнезе была выявлена у 53,2 % пациентов с ХТЗП, и длительность артериальной гипертензии составляла 2,81 (2; 3,93) года. Сочетание двух и более факторов кардиоваскулярного риска на момент включения в лист ожидания выявлено у 60,0 % обследуемых реципиентов трансплантатов печени.

Структурные и гемодинамические параметры сердца исследовали методом эхокардиографии М-, В-модальном и цветном доплеровском режимах у реципиентов трансплантатов печени (исследуемая субкогорта) и у пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени из контрольной субкогорты во время визитов 0 (с использованием спектрального тканевого доплера), визитов 2, 3 и 4 (с использованием спектрального тканевого доплера), в группах сравнения I и II – однократно во время включения пациентов в исследование. Исследование

проводилось на аппарате «Vivid-7» производства General Electrics (США) по стандартной методике ультразвуковым датчиком с частотой сканирования 3,5 МГц. Допустимая погрешность измерений в М-режиме – 2 %, в В-режиме – 5 %, в доплеровском режиме – 4–10 %. Все формулы для расчета объемов и индексов были интегрированы в пакет программного обеспечения эхокардиографа, сразу после вычисления результаты измерений представлялись на мониторе прибора и фиксировались в индивидуальной карте обследованных пациентов.

Определяли следующие структурно-функциональные показатели: размер левого предсердия (ЛП), диаметр корня аорты (Ao), амплитуду раскрытия аортального клапана (АК), переднезадний размер правого желудочка (ПЗРПЖ), толщину передней стенки правого желудочка (ПСПЖ), конечный диастолический (КДД) и систолический (КСД) размеры полости ЛЖ, конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) ЛЖ, толщину задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, фракцию выброса ЛЖ (ФВ) в М- (Teichholz) и В-модальном (Simpson) режимах.

Также определяли скоростные показатели кровотока на аортальном, митральном и трикуспидальном клапане, клапане легочной артерии, скорость трикуспидальной недостаточности. С помощью импульсно-волновой доплерографии рассчитывали показатели трансмитрального потока: скоростные показатели пиков Е, А и их соотношение (Е/А), DT (время раннего замедления митрального кровотока), IVRT (время изоволюметрического расслабления левого желудочка).

Для оценки диастолической функции использовали показатели спектрального тканевого доплера: систолические и диастолические скорости ( $E_m$ ,  $A_m$ ,  $E_m/A_m$ ,  $E/E_m$ ) движения фиброзного кольца митрального клапана из доступных отделов (перегородочного, бокового, переднеперегородочного, нижнебокового, нижнего и переднего отделов). Референсными значениями считали  $E_m$  перегородочного отдела  $< 8$  см/с,  $E_m$  бокового отдела  $< 10$  см/с. Запись тканевого доплеровского исследования содержала скоростные показатели за время не менее одной секунды. Анализ деформации был проведен с использованием тканевой доплерографии и программы QLAB StrainQuantification.

Для выявления нарушения диастолической функции использовались значения четырех показателей: скорость движения кольца митрального клапана  $E_m$  (септальная  $E_m < 7$  см/сек и латеральная  $E_m < 10$  см/сек), отношение скорости Е митрального потока к средней скорости движения митрального кольца  $E/E_m$  ( $> 14$ ), индекс объема левого предсердия ( $> 34$  мл/м<sup>2</sup>), максимальная скорость трикуспидальной регургитации ( $> 2,8$  м/сек).

Для оценки процесса ремоделирования ЛЖ определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м<sup>2</sup>) и индекс относительной толщины стенок ЛЖ в диастолу (ИОТС). ИММЛЖ рассчитывался как отношение массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади



поверхности тела. ММЛЖ вычислялась по формуле R. Devereux и N. Reichek:

$ММЛЖ = 0,8 \times 1,04 \times [(КДД + ТМЖПд + ТЗСЛЖд)^3 - КДД^3] + 0,6$ ,  
где КДД – конечный диастолический размер ЛЖ, ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу.

Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывали из выражения:

$$ППТ = 0,007184 \times h^{0,725} \times m^{0,425},$$

где m – масса тела, кг, h – рост, см.

Согласно обновленным рекомендациям ASE по измерению камер сердца в М-режиме верхней границей нормы считали ИММЛЖ >95 г/м<sup>2</sup> для женщин и >115 г/м<sup>2</sup> для мужчин.

Индекс относительной толщины стенок (ИОТС) ЛЖ в диастолу вычисляли по уравнению:

$$ИОТС = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДД.$$

Индекс конечного диастолического объема левого желудочка рассчитывали по формуле:

$$Индекс КДО ЛЖ = КДО ЛЖ / ППТ.$$

По сочетанию показателей ИММЛЖ (вертикальная ось), КДО ЛЖ (горизонтальная ось) и ИОТС устанавливался тип ремоделирования левого желудочка. Классическое описание геометрии левого желудочка, использовавшееся при анализе показателей обследованных пациентов, представлено в таблице 1.

Для дополнительной оценки функционального состояния правого желудочка выполнялась эхокардиография с использованием 2D-Speckle Tracking Imaging. В четырехкамерной апикальной позиции в режиме offline определяли глобальную систолическую продольную деформацию свободной стенки правого желудочка (Strain). Глобальная продольная систолическая деформация ПЖ с учетом типа оборудования и программного обеспечения считалась нормальной при значениях  $-18,9 \pm 2,5$  %.

**Таблица 1 – Критерии определения геометрии левого желудочка по измерениям, выполненным в М-режиме**

Геометрия левого желудочка	Индекс КДО ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	ИОТС
Нормальная	≤75	≤115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) ≤95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	0,32–0,42
Физиологическая гипертрофия	>75	>115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) >95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	0,32–0,42
Концентрическая гипертрофия	≤75	>115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) >95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	>0,42
Эксцентрическая гипертрофия	>75	>115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) >95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	<0,32
Дилатационная гипертрофия	>75	>115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) >95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	0,32–0,42
Смешанная гипертрофия	>75	>115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) >95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	>0,42
Концентрическое ремоделирование	≤75	≤115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) ≤95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	>0,42
Эксцентрическое ремоделирование	>75	≤115 г/м <sup>2</sup> (мужчины) ≤95 г/м <sup>2</sup> (женщины)	<0,32

Обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Statistica (версия 8.0), Excel. Для выборок с нормальным распределением использовались методы вариационной статистики и параметрические критерии. Данные были представлены в виде: среднего значения (M), ошибки репрезентативности (m). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводилось при помощи критерия t-Стьюдента. Значимость различий внутри одной группы оценивалась с помощью непараметрических критериев Фридмана и Вилкоксона для зависимых переменных с введением поправки Бонферрони с false discovery rate (FDR). Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, описывали медианой (Me) и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Различия в группах считали достоверными при вероятности безошибочного прогноза 95,5 % (p<0,05). В случае множественных сравнений критический уровень значимости р вычислялся по методу FDR. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием анализа частоты встречаемости признака. Использовалась оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера, теста  $\chi^2$  (метод Пирсона, метод максимального правдоподобия).

## Результаты и обсуждение

При анализе результатов эхокардиографического исследования было установлено, что у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с исходными результатами обследования во время визита 0 отмечалось расширение аорты в восходящем отделе, увеличение размеров левых камер сердца, ИММЛЖ и ИОТС, уменьшение диаметра нижней полой вены и индекса объема правого предсердия (таблица 2). Положительная динамика размеров правого предсердия и нижней полой вены была впервые отмечена через 12 месяцев после проведенной ОТП и сохранялась в течение пяти лет наблюдения за реципиентами исследуемой субкогорты.

Среди пациентов контрольной субкогорты, не получивших за время наблюдения печеночный трансплантат, в конце пятилетнего периода участия в исследовании по сравнению с исходными результатами обследования во время визита 0 было отмечено увеличение размеров обоих предсердий, правого желудочка со снижением систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана, диаметра нижней полой вены и пиковой скорости трикуспидальной регургитации, уменьшение соотношения скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (таблица 2), что помимо усугубления тяжести проявлений печеночной недостаточности свидетельствовало о прогрессировании цирротической кардиомиопатии и правожелудочковой недостаточности у данной категории пациентов.

При проведении межгруппового сравнительного анализа эхокардиографических показателей было





Таблица 2 – Динамика изменений данных эхокардиографии пациентов с хроническими терминальными заболеваниями печени, M±m

Показатель	Исследуемая субгорта, n=150		P*	Исследуемая Субгорта, n=128		P*	Исследуемая субгорта, n=117		P*	Исследуемая субгорта, n=92		P*
	Визит 0	Визит 0		Визит 2	Визит 2		Визит 3	Визит 3		Визит 4	Визит 4	
Размер аорты в восходящем отделе, мм	28,2 ±4,12	27,1 ±2,34	0,33	30,3 ±4,63	29,8 ±2,61	0,42	33,1 ±2,65	28,4 ±1,34	<0,01	36,4 ±3,19●	29,7 ±3,42	<0,01
Размер ЛП в М-режиме, мм	32,7 ±3,48	34,7 ±4,32	0,32	38,9 ±4,96	36,4 ±2,12	0,11	36,9 ±3,23	38,7 ±6,24	0,24	41,7 ±3,46●●	40,2 ±3,21■	0,09
Объем ЛП, мл	39,9 ±15,94	42,1 ±4,53	0,43	46,7 ±13,41	44,2 ±5,18	0,34	45,9 ±3,24	49,3 ±10,62	0,12	65,19 ±7,23●●	50,8 ±12,43■	<0,05
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,1 ±4,56	32,4 ±3,23	0,98	33,2 ±5,18	34,6 ±4,21	0,64	34,1 ±2,34	35,8 ±6,44	0,12	38,54 ±6,73●	32,7 ±9,24■	<0,05
ТМЖПд, мм	9,1 ±1,32	10,2 ±1,54	0,16	9,4 ±2,16	10,1 ±3,01	0,09	11,2 ±3,14	10,8 ±2,31		15,3 ±3,19●●	10,2 ±1,54	<0,05
ТЗСд, мм	7,8 ±1,34	7,3 ±1,02	0,64	8,1 ±1,56	7,6 ±2,18	0,66	12,4 ±3,51●	7,4 ±1,19	<0,05	14,2 ±2,19●●	7,5 ±2,19	<0,01
Е/А <sub>мк</sub>	0,94 ±0,03	0,89 ±0,05	0,12	0,96 ±0,04	0,89 ±0,03	0,08	0,82 ±0,04●	0,84 ±0,03	0,74	0,84 ±0,06	0,87 ±0,04	0,33
Индекс объема ПП, мл/м <sup>2</sup>	62,3 ±11,76	65,8 ±14,42	0,87	64,4 ±9,19	66,3 ±12,37	0,84	28,2 ±5,34●●	72,1 ±14,28	<0,01	26,4 ±4,23●●	79,6 ±11,38■	<0,01
Размер ПЖ, парастернальное сечение, мм	28,4 ±4,32	29,1 ±5,11	0,94	30,6 ±3,31	31,4 ±4,19	0,67	28,1 ±4,56	32,8 ±5,24	0,43	27,9 ±3,18	36,5 ±4,11■	<0,05
TAPSE, мм	17,4 ±4,26	16,8 ±3,11	0,45	18,6 ±3,52	16,4 ±4,23	0,09	19,1 ±2,48	14,3 ±2,34	<0,01	19,6 ±3,72	12,7 ±3,18■	<0,01
Е/А <sub>тк</sub>	0,87 ±0,04	0,84 ±0,06	0,32	0,86 ±0,03	0,84 ±0,04	0,33	0,92 ±0,06	0,86 ±0,08	0,09	1,34 ±0,06●	0,82 ±0,07	<0,01
Нижняя полая вена, мм	24,3 ±3,17	26,1 ±4,52	0,07	21,8 ±3,46	24,7 ±3,44	0,38	18,5 ±2,76●	28,2 ±4,43	<0,05	17,2 ±3,46●	34,3 ±6,32■	<0,01
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, см/с	227,4 ±32,18	236,7 ±11,43	0,23	242,6 ±39,32	251,3 ±41,38	0,44	231,4 ±19,48	259,1 ±38,14	0,06	217,5 ±31,18	268,5 ±38,54■	<0,05
Расчетное систолическое давление в ЛА, мм рт. ст.	29,6 ±3,16	32,4 ±5,28	0,34	28,9 ±4,39	32,6 ±8,19	0,39	30,1 ±4,26	34,8 ±7,14	0,19	26,1 ±4,34	39,5 ±14,08	<0,05
КДд, см	5,1 ±0,17	5,3 ±0,18	0,21	5,2 ±0,14	5,4 ±0,17	0,26	5,3 ±0,21	5,4 ±0,19	0,67	5,3 ±0,29	5,6 ±0,27	0,43
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	72,2 3,19	74,8 ±9,26	0,48	73,8 ±4,56	74,6 ±12,42	0,36	74,6 ±5,23	75,9 ±11,16	0,66	83,1 ±3,18●	76,1 ±8,34	0,21
КСд, см	3,1 ±0,07	3,3 ±0,09	0,09	3,4 ±0,21	3,2 ±0,11	0,07	3,3 ±0,11	3,4 ±0,08	0,84	3,2 ±0,25	3,3 ±0,29	0,54
ФВ, %	66,3 ±5,98	61,5 ±4,27	0,34	62,5 ±9,34	61,8 ±11,32	0,43	62,4 ±7,19	61,8 ±11,32	0,73	64,6 ±5,46	61,3 ±14,19	0,44
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	111,4 ±4,54	112,9 ±5,13	0,33	116,2 ±3,84	114,7 ±4,38	0,38	116,8 ±24,31	110,9 ±14,18	0,63	128,9 ±32,04●	114,6 ±9,24	0,32
ИОТС	0,35 ±0,01	0,32 ±0,02	0,65	0,36 ±0,04	0,33 ±0,03	0,44	0,43 ±0,11	0,39 ±0,04	0,24	0,48 ±0,12●	0,37 ±0,08	0,07

Примечание: 1. \* – достоверность различия при межгрупповом сравнении показателей, ● – достоверность различия при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей реципиентов трансплантатов печени при  $p < 0,05$ , ●● – при  $p < 0,01$ , ■ – достоверность различия при внутригрупповом сравнении с исходными значениями (визит 0) показателей пациентов контрольной субгортаты при  $p < 0,05$ , ■■ – при  $p < 0,01$ .

2. ЛП – левое предсердие (объем рассчитан по алгоритму «площадь-длина» в четырехкамерной позиции); ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ТЗСд – толщина задней стенки



левого желудочка в диастолу; E/AMK – соотношение скорости трансмитрального потока в фазу ранней диастолы (пик E) к скорости потока в фазу систолы левого предсердия (пик A); ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; E/ATK – соотношение скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы (пик E) к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (пик A); ЛА – легочная артерия; КДД – конечный диастолический размер левого желудочка; КСД – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ИОТС – индекс относительной толщины стенки левого желудочка.

выявлено, что у реципиентов трансплантатов печени по сравнению с пациентами контрольной субкогорты через пять лет после ОТП отмечались большие показатели размеров левого предсердия ( $65,19 \pm 7,23$  мл и  $50,8 \pm 12,43$  мл соответственно,  $p < 0,05$ ) и толщины стенок левого желудочка (ТМЖПд  $15,3 \pm 3,19$  мм и  $10,2 \pm 1,54$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ; ТЗСд  $14,2 \pm 2,19$  и  $7,5 \pm 2,19$  соответственно,  $p < 0,01$ ). Однако размеры правых отделов сердца, диаметр нижней полой вены, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, расчетное систолическое давление в легочной артерии у пациентов после проведенной ОТП были меньше, чем в группе контроля (таблица 3).

Удельный вес лиц с клапанной регургитацией (без учета степени выраженности) среди обследованных в отдаленном послеоперационном периоде реципиентов трансплантатов печени представлен в таблице 3. Доля лиц с митральной регургитацией среди бессимптомных реципиентов печеночного трансплантата, у которых была верифицирована ишемическая болезнь сердца, превышала показатель в группе сравнения II ( $p < 0,05$ ).

При анализе диастолической функции миокарда у реципиентов трансплантатов печени с ишемической болезнью сердца и/или метаболическим синдромом

по сравнению с показателями пациентов из общей популяции, включенных в группы сравнения, установлено уменьшение скорости потока периода раннего наполнения (пик E) и отношения E/A трансмитрального кровотока, а также увеличение времени замедления раннего трансмитрального диастолического потока (DT) и изоволюметрического расслабления левого желудочка (IVRT) (таблица 4). Несмотря на отсутствие изменений скоростей транстрикуспидального потока при доплерографическом исследовании, применение метода 2D-Speckle Tracking Imaging позволило выявить у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде достоверное снижение глобальной систолической продольной деформации правого желудочка по сравнению с пациентами общей популяции с МС и/или ИБС, которые были включены в группу сравнения I ( $-17,6 \pm 1,48$  % и  $-23,4 \pm 1,07$  % соответственно,  $p < 0,01$ ) и группу сравнения II ( $-16,4 \pm 1,61$  % и  $-22,1 \pm 1,54$  % соответственно,  $p < 0,01$ ), что свидетельствует о сохранении дисфункции субэндокардиальных волокон миокарда правого желудочка после проведенной ОТП.

Доля реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца, у которых были выявлены диагностические критерии диастолической дисфункции левого желудочка, оказалась выше в исследуемой субкогорте, чем в общей популяции (рисунок 1).

Использование спектрального тканевого доплера при обследовании реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде позволило выявить среди пациентов с ишемической болезнью сердца увеличение доли лиц с диастолической дисфункцией левого желудочка по сравнению с пациентами из общей популяции. Частота выявления пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка при использовании новых диагностических критериев была выше в исследуемой субкогорте по сравнению с использованием такой характеристики как E/AMK: 70,7 % и 46,3 % соответственно.

В соответствии с консенсусом, принятым Международным Форумом по Ремоделированию Сердца, ремоделирование миокарда может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции левого желудочка после его повреждения. Ремоделирование ЛЖ часто рассматривают как абсолютно неспецифический, независимый от природы

**Таблица 3 – Распределение пациентов с клапанной регургитацией, % (абс.)**

Признак	Реципиенты трансплантатов печени (МС) n=109	Реципиенты трансплантатов печени (МС+ИБС) n=41	Группа сравнения I n=40	Группа сравнения II n=40
Аортальный клапан	22,9 % (25)	46,3 % (19)	22,5 % (9)	40,0 % (16)
Клапан легочной артерии	11,0 % (12)	4,9 % (2)	10,0 % (4)	7,5 % (3)
Митральный клапан	47,7 % (52)	70,7 % (29) *	47,5 % (19)	47,5 % (19)
Трикуспидальный клапан	48,6 % (53)	24,4 % (10)	42,5 % (17)	35,0 % (14)

Примечание: \* – достоверность различия при сравнении с показателями группы сравнения II при  $p < 0,05$ .





Таблица 4 – Эхокардиографические показатели диастолической функции ЛЖ и ПЖ, Ме (25–75 %)

Показатель	Реципиенты трансплантатов печени (МС) n=109	Реципиенты трансплантатов печени (МС+ИБС) n=41	Группа сравнения I n=40	Группа сравнения II n=40
Е <sub>МК</sub> , см/с	53 (45; 67)*	52 (45; 54)●	65 (50; 70)	62 (49; 68)
А <sub>МК</sub> , см/с	60 (56; 68)	62 (48; 69)	56 (47; 63)	60 (50; 65)
Е/А <sub>МК</sub>	0,85 (0,74; 1,2)**	0,83 (0,72; 1,2)●	1,15 (0,89; 1,38)	1,0 (0,75; 1,17)
DT, мс	164 (98; 279)	221 (119; 308)●	156 (96; 265)	154 (90; 270)
IVRT, мс	112 (84; 152)	154 (90; 326)●	104 (75; 148)	108 (70; 165)
Е <sub>ТК</sub> , см/с	50 (41; 60)	56 (45; 70)	55,5 (45; 62)	60 (42; 70)
А <sub>ТК</sub> , см/с	50 (43; 58)	49 (42; 68)	49,5 (43; 60)	49 (40; 70)
Е/А <sub>ТК</sub>	0,97 (0,8; 1,22)	1,14 (0,82; 1,34)	1,09 (0,86; 1,33)	1,17 (0,82; 1,33)
Глобальный strain ПЖ, %	-17,6±1,48**	-16,4±1,61●●	-23,4±1,07	-22,1±1,54
Признак, % (абс.)				
Уменьшение скорости движения кольца митрального клапана (Е <sub>т</sub> )	62,4 % (68)	70,7 % (29)●	60,0 % (24)	57,5 % (23)
Отношение скорости Е митрального потока к средней скорости движения митрального кольца (Е/Е <sub>тср</sub> ) > 14	47,7 % (52)	46,3 % (19)●	47,5 % (19)	30,0 % (12)
Индекс объема левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м <sup>2</sup>	39,4 % (43)	53,6 % (22)●	42,5 % (17)	22,5 % (9)
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (СТР) > 280 см/сек	34,9 % (38)	41,5 % (17)●●	35,0 % (14)	17,5 % (7)
Е/А <sub>МК</sub> < 1	41,3 % (45)	46,3 % (19)	55,0 % (22)	52,5 % (21)

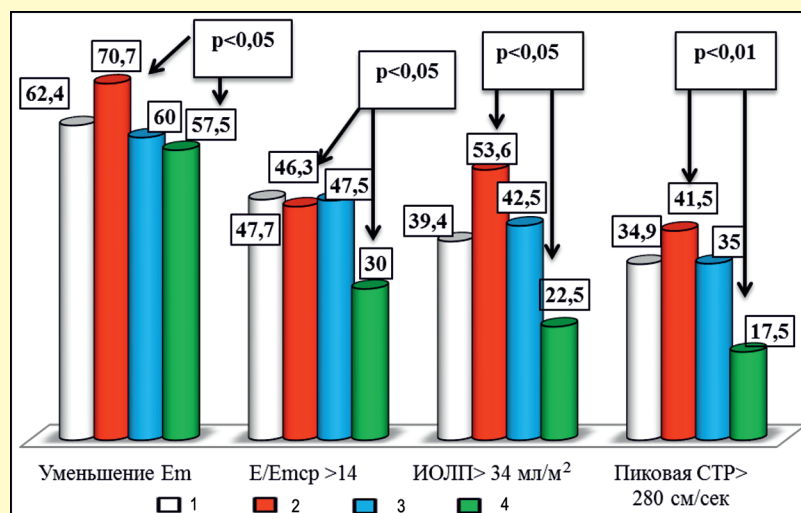
Примечание: \* – достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения I показателей реципиентов трансплантатов печени с МС при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , ● – достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения II показателей реципиентов трансплантатов печени с ИБС и МС при  $p < 0,05$ , ●● – при  $p < 0,01$ .

2. Е<sub>МК</sub> – скорость трансмитрального потока в фазу ранней диастолы; А<sub>МК</sub> – скорость трансмитрального потока в фазу систолы левого предсердия; Е/А<sub>МК</sub> – соотношение скорости трансмитрального потока в фазу ранней диастолы (пик Е) к скорости потока в фазу систолы левого предсердия (пик А); DT – время замедления раннего трансмитрального диастолического потока; IVRT – время изоволюметрического расслабления левого желудочка; Е<sub>ТК</sub> – скорость транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы; А<sub>ТК</sub> – скорость транстрикуспидального потока в фазу систолы правого предсердия; Е/А<sub>ТК</sub> – соотношение скорости транстрикуспидального потока в фазу ранней диастолы (пик Е) к скорости потока в фазу систолы правого предсердия (пик А).

основного заболевания или кластера заболеваний процесс. Подобный подход, противоречащий теории мультимодальной реакции миокарда, во многом зависящей от характера и времени действия инициирующего фактора, а также современным представлениям

о типах ремоделирования ЛЖ и делении последних на адаптивные и дезадаптивные формы, стал предметом обоснованной критики.

Геометрическая модель левого желудочка определялась в исследуемых группах по сочетанию



**Рисунок 1 – Частота выявления признаков диастолической дисфункции левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени исследуемой субгорты и пациентов из общей популяции. 1 – Реципиенты ТП (МС), 2 – реципиенты ТП (МС+ИБС), 3 – группа сравнения I, 4 – группа сравнения II.**

**Таблица 5 – Частота встречаемости различных типов ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде**

Признак, % (абс.)	Реципиенты трансплантатов печени (МС) n=109	Реципиенты трансплантатов печени (МС+ИБС) n=41	Группа сравнения I n=40	Группа сравнения II n=40
Доля лиц с нормальной геометрией ЛЖ	22,1 % (24)**	19,5 % (8)●●	45,0 % (18)	40,0 % (16)
Доля лиц с физиологической гипертрофией ЛЖ	17,4 % (19)	4,9 % (2)	17,5 % (7)	5,0 % (2)
Доля лиц с концентрической гипертрофией ЛЖ	10,1 % (11)	17,1 % (7)	12,5 % (5)	17,5 % (7)
Доля лиц с эксцентрической гипертрофией ЛЖ	15,6 % (17)	24,4 % (10)	20,0 % (8)	20,0 % (8)
Доля лиц с дилатационной гипертрофией ЛЖ	5,5 % (6)*	21,9 % (9)●●	0 % (0)	2,5 % (1)
Доля лиц со смешанной гипертрофией ЛЖ	7,3 % (8)*	0 % (0)	0 % (0)	0 % (0)
Доля лиц с концентрическим ремоделированием ЛЖ	13,8 % (15)*	2,4 % (1)●●	5,0 % (2)	12,5 % (5)
Доля лиц с эксцентрическим ремоделированием ЛЖ	8,2 % (9)*	9,8 % (4)●●	0 % (0)	2,5 % (1)

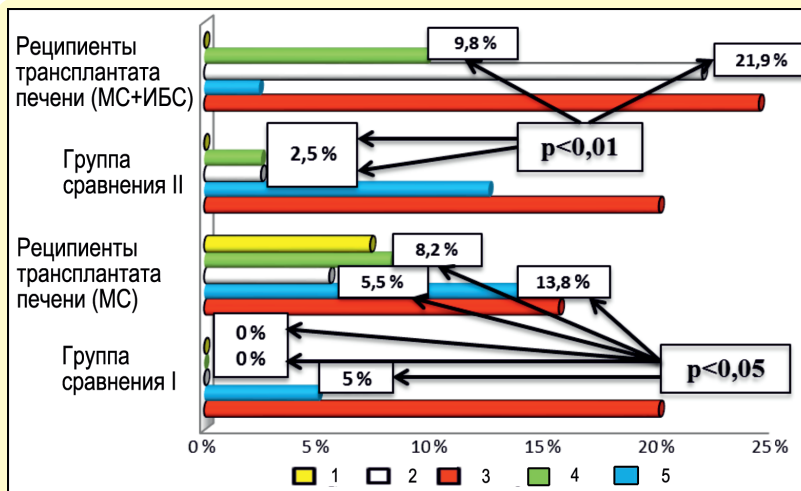
Примечание: \* – достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения I показателей реципиентов трансплантатов печени с МС при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , ● – достоверность различия при межгрупповом сравнении с группой сравнения II показателей реципиентов трансплантатов печени с ИБС и МС при  $p < 0,05$ , ●● – при  $p < 0,01$ .

показателей ИММЛЖ (вертикальная ось), индекс КДО ЛЖ (горизонтальная ось) и ИОТС, измеренных в М-режиме. Описание типов ремоделирования и частоты их встречаемости у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом и/или ишемической болезнью сердца в отдаленном послеоперационном периоде (визит 4), представлено в таблице 5.

В исследуемой субгорте реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами с МС и/или ИБС из общей популяции была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантатов печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда ЛЖ, составила 50,4 % против 25,0 % в группе сравнения I ( $p < 0,01$ ), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ишемической болезни сердца – 58,5 % против 37,5 % в группе сравнения II ( $p < 0,05$ ). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ( $p < 0,01$ ), с ишемической болезнью сердца – эксцентрическая и дилатационная ( $p < 0,01$ ) гипертрофия ЛЖ (рисунок 2).

## Заключение

У реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с исходными результатами обследования на этапе их включения в лист ожидания отмечалось увеличение размеров левых камер сердца (объем левого предсердия  $39,9 \pm 15,94$  мл и  $65,19 \pm 7,23$  мл соответственно,  $p < 0,01$ ; индекс КДО  $72,2 \pm 3,19$  мл/м<sup>2</sup> и  $83,1 \pm 3,18$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), ИММЛЖ ( $111,4 \pm 4,54$  г/м<sup>2</sup> и  $128,9 \pm 32,04$  г/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ) и ИОТС ( $0,35 \pm 0,01$  и  $0,48 \pm 0,12$  соответственно,  $p < 0,05$ ), уменьшение диаметра нижней полой вены ( $24,3 \pm 3,17$  мм и  $17,2 \pm 3,46$  мм соответственно,  $p < 0,05$ )



**Рисунок 2 – Частота встречаемости дезадаптивных форм ремоделирования левого желудочка у реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде.** 1 – Смешанная гипертрофия ЛЖ, 2 – дилатационная гипертрофия ЛЖ, 3 – эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, 4 – Эксцентрическое ремоделирование ЛЖ, 5 – концентрическое ремоделирование ЛЖ.

и индекса объема правого предсердия ( $62,3 \pm 11,76$  мл/м<sup>2</sup> и  $26,4 \pm 4,23$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,01$ ), что свидетельствует об обратном развитии проявлений цирротической кардиомиопатии и появлении признаков ремоделирования левого желудочка после ортотопической трансплантации печени. Положительная динамика размеров правого предсердия и нижней полой вены впервые отмечалась через 12 месяцев после проведенной операции и сохранялась в течение пяти лет наблюдения за реципиентами исследуемой субкогорты.

Среди пациентов контрольной субкогорты, не получивших за время наблюдения печеночный трансплантат, в конце пятилетнего периода участия в исследовании по сравнению с исходными результатами обследования было отмечено увеличение размеров обоих предсердий (объем левого предсердия  $42,1 \pm 4,53$  мл и  $50,8 \pm 12,43$  мл соответственно,  $p < 0,05$ ; индекс объема правого предсердия  $65,8 \pm 14,42$  мл/м<sup>2</sup> и  $79,6 \pm 11,38$  мл/м<sup>2</sup> соответственно,  $p < 0,05$ ), правого желудочка ( $29,1 \pm 5,11$  мм и  $36,5 \pm 4,11$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ) со снижением систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана ( $16,8 \pm 3,11$  мм и  $12,7 \pm 3,18$  мм соответственно,  $p < 0,05$ ), диаметра нижней полой вены ( $26,1 \pm 4,52$  мм и  $34,3 \pm 6,32$  мм соответственно,  $p < 0,01$ ) и пиковой скорости трикуспидальной регургитации ( $236,7 \pm 11,43$  см/с и  $268,5 \pm 38,54$  см/с соответственно,  $p < 0,05$ ), что помимо усугубления тяжести проявлений печеночной недостаточности свидетельствовало о прогрессировании цирротической кардиомиопатии и правожелудочковой недостаточности у данной категории пациентов.

При анализе диастолической функции миокарда у реципиентов трансплантатов печени с ишемической

ортотопической трансплантации печени. Доля реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца, у которых были выявлены диагностические критерии диастолической дисфункции левого желудочка, оказалась выше в исследуемой субкогорте, чем в общей популяции (70,7 % и 57,5 % соответственно,  $p < 0,05$ ).

Среди реципиентов трансплантатов печени в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с пациентами из общей популяции с МС (22,1 % и 45,0 % соответственно,  $p < 0,01$ ) и ИБС (19,5 % и 40,0 % соответственно,  $p < 0,01$ ) была выявлена меньшая доля лиц с нормальной геометрией левого желудочка. В структуре ремоделирования преобладали дезадаптивные формы: доля реципиентов трансплантатов печени с МС, имеющих прогностически неблагоприятную форму ремоделирования миокарда ЛЖ, составила 50,4 % против 25,0 % в группе сравнения I ( $p < 0,01$ ), при наличии у реципиентов печеночного трансплантата ишемической болезни сердца – 58,5 % против 37,5 % в группе сравнения II ( $p < 0,05$ ). В структуре дезадаптивных нарушений геометрической модели у реципиентов трансплантатов печени с метаболическим синдромом чаще выявлялась эксцентрическая гипертрофия левого желудочка и концентрическое ремоделирование ( $p < 0,01$ ), с ишемической болезнью сердца – эксцентрическая и дилатационная ( $p < 0,01$ ) гипертрофия левого желудочка.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, способного повлиять на результаты исследования или их трактовку.





## References

- [1] D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*, 2016, vol. 44, № 1, pp. 217–231.
- [2] Al Hamoudi W., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy. *Ann Hepatol*, 2005, vol. 5, № 3, pp. 132–139.
- [3] Gaskari S.A., Honar H., Lee S.S. Therapy insight: Cirrhotic cardiomyopathy. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006, vol. 3, № 6, pp. 329–337.
- [4] Liu H., Lee S.S. What happens to cirrhotic cardiomyopathy after liver transplantation? *Hepatology*, 2015, vol. 42, № 5, pp. 1203–1205.
- [5] Myers R.P., Lee S.S. Cirrhotic cardiomyopathy and liver transplantation. *Liver Transpl*, 2010, vol. 6, Suppl. 1, pp. 44–52.
- [6] Therapondos G., Flapan A.D., Plevris J.N., Hayes P.C. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*, 2004, vol. 10, № 12, pp. 1441–1453.
- [7] Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular dysfunction in cirrhosis: pathophysiological evidence of a cirrhotic cardiomyopathy. *Scand J Gastroenterol*, 2001, vol. 36, pp. 785–794.
- [8] Kim M.Y., Baik S.K. Cirrhotic cardiomyopathy. *Korean J Hepatol*, 2007, vol. 13, № 1, pp. P. 20–26.
- [9] Cazzaniga M., Salerno F., Pagnozzi G., Dionigi E., Visentin S., Cirello I., Merzagaglia D., Nicolini A. Diastolic dysfunction is associated with poor survival in patients with cirrhosis with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut*, 2007, vol. 56, № 6, pp. 869–875.
- [10] Moller S., Henriksen J.H. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*, 2008, vol. 57, № 2, pp. 268–278.
- [11] Liu H., Gaskari S.A., Lee S.S. Cardiac and vascular changes in cirrhosis: pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*, 2006, vol. 12, № 6, pp. 837–842.
- [12] Lee S.S. Cardiac dysfunction in spontaneous bacterial peritonitis: a manifestation of cirrhotic cardiomyopathy? *Hepatology*, 2003, vol. 38, № 5, pp. 1089–1091.
- [13] Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., Valer P., Ginès P., Moreira V., Milicua J.M., Jiménez W., Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, vol. 42, pp. 439–447.
- [14] Pozzi M., Grassi G., Ratti L., Favini G., Dell'Oro R., Redaelli E., Calchera I., Boari G., Mancía G. Cardiac, neuroadrenergic, and portal hemodynamic effects of prolonged aldosterone blockade in postviral child A cirrhosis. *Am J Gastroenterol*, 2005, vol. 100, № 5, pp. 1110–1116.
- [15] Pacher P., Batkai S., Kunos G. Cirrhotic cardiomyopathy: an endocannabinoid connection? *Br J Pharmacol*, 2005, vol. 146, № 3, pp. 313–314.
- [16] Rabie R., Cazzaniga M., Salerno F., Wong F. The effect of cirrhotic cardiomyopathy on the pos-TIPS outcome of patients treated for complications of portal hypertension. *Hepatology*, 2006, vol. 44, Suppl. 1, pp. 444A.
- [17] Trevisani F., Merli M., Savelli F., Valeriano V., Zambruni A., Riggio O., Caraceni P., Domenicali M., Bernardi M. QT interval in patients with non-cirrhotic portal hypertension and in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Hepatol*, 2003, vol. 38, № 4, pp. 461–467.
- [18] Ford W.R., Honan S.A., White R., Hiley C.R. Evidence of a novel site mediating anandamide induced negative inotropic and coronary vasodilator responses in rat isolated hearts. *Br J Pharmacol*, 2002, vol. 135, № 5, pp. 1191–1198.
- [19] Torregrosa M., Aguadé S., Dos L., Segura R., González A., Evangelista A., Castell J., Margarit C., Esteban R., Guardia J., Genescà J. Cardiac alterations reversibility after liver transplantation. *J Hepatol*, 2005, vol. 42, № 1, pp. 68–74.
- [20] Acosta F., De La Morena G., Villegas M., Sansano T., Reche M., Beltran R., Roques V., Contreras R.F., Robles R., Bueno F.S., Ramirez P., Parrilla P. Evaluation of cardiac function before and after liver transplantation. *Transplant Proc*, 1999, vol. 31, № 6, pp. 2369–2370.
- [21] Al-Hamoudi W., Alqahtani S., Tandon P., Ma M., Lee S.S. Hemodynamics in the immediate post-transplantation period in alcoholic and viral cirrhosis. *World J Gastroenterol*, 2010, vol. 16, № 5, pp. 608–612.
- [22] Carey E.J., Douglas D.D. Effects of orthotopic liver transplantation in patients with end-stage liver disease. *Dig Dis Sci*, 2005, vol. 50, № 2, pp. 320–323.
- [23] Ruiz-del-Arbol L., Monescillo A., Arocena C., Valer P., Ginès P., Moreira V., Milicua J.M., Jiménez W., Arroyo V. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology*, 2005, vol. 42, № 2, pp. 439–447.
- [24] Pateron D., Beyne P., Laperche T., Logeard D., Lefilliatre P., Sogni P., Moreau R., Langlet P., Elman A., Bernuau J., Valla D., Erlinger S., Lebrech D. Elevated circulating cardiac troponin I in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 1999, vol. 29, № 3, pp. 640–643.
- [25] Pozzi M., Carugo S., Boari G., Pecci V., de Ceglia S., Maggiolini S., Bolla G.B., Roffi L., Failla M., Grassi G., Giannattasio C., Mancía G. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*, 1997, vol. 26, № 5, pp. 1131–1137.
- [26] Nasraway S.A., Klein R.D., Spanier T.B. et al. Hemodynamic correlates of outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation: evidence for early postoperative myocardial depression. *Chest*, 1995, vol. 107, № 1, pp. 218–224.
- [27] Ocel J.J., Edwards W.D., Tazelaar H.D., Petrovic L.M., Edwards B.S., Kamath P.S. Heart and liver disease in 32 patients undergoing biopsy of both organs, with implications for heart or liver transplantation. *Mayo Clin Proc*, 2004, vol. 79, № 4, pp. 492–450.
- [28] Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W., McCullough P.A., Burnett J.C. Jr, Francis G.S., Mehra M.R., Peacock W.F. 4th, Fonarow G., Gibler W.B., Morrow D.A., Hollander J. BNP Consensus Panel. BNP Consensus Panel 2014: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail*, 2004, vol. 10, Suppl. 3, pp. 1–30.
- [29] Grigorenko E.A., Mitkovskaya N.P., Rummo O.O., Kalachik O.V. Strukturno-funkcional'nye izmeneniya kardiovaskulyarnoy sistemy, lipidnye i gemostaziologicheskie narusheniya posle transplantazii pecheni i pochek [Structural and functional changes of cardiovascular system, lipid and emostaziological violations after kidney and liver transplantation]. *Meditsinskiy zhurnal*, 2013, № 1, pp. 67–70.

Поступила 28.06.2018